

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/30873 A1

(51) 国際特許分類: C07C 259/06, C07D 333/40, A61K 31/165, 31/166, 31/381, A61P 43/00, 19/02, 1/02, 27/02, A61K 35/04, A61P 9/10, 19/10, 17/06, 1/16

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08325

(72) 発明者; および

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 25 日 (25.09.2001)

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 澤田昭彦 (SAWADA, Akihiko) [JP/JP]. 関 正博 (NEYA, Masahiro) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-309114
2000 年 10 月 10 日 (10.10.2000) JP

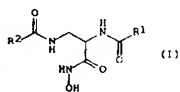
(74) 代理人: 弁理士 田伏英治 (TABUSHI, Eiji); 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): JP, US.

[続葉有]

(54) Title: MMP INHIBITOR

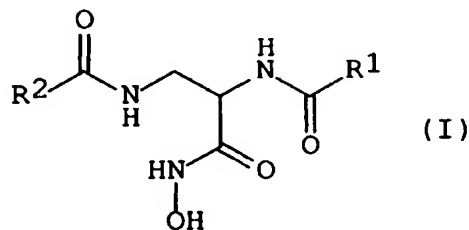
(54) 発明の名称: MMP阻害剤



(57) Abstract: A novel MMP inhibitor. It is a compound represented by the formula (I) or a salt thereof: (I) wherein R¹ and R² each means optionally substituted aryl, optionally substituted lower arylalkyl, lower arylalkenyl, lower aryloxyalkyl, or an optionally substituted heterocyclic group. The compound is useful as an MMP inhibitor.

(57) 要約:

新規なMMP阻害剤が求められていた。



「式中、R¹およびR²はそれぞれ、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリールオキシ低級アルキル基、または置換されていてもよい複素環基を意味する。」
で示される化合物またはその塩であって、MMP阻害剤として有用である。



WO 02/30873 A1



(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

国際調査報告書

明細書

MMP 阻害剤

5 技術分野

本発明は新規化合物およびそれらの医薬として許容される塩に関する。

より詳しくは、本発明はマトリックスメタロプロテアーゼ（以下MMPと呼ぶ）又は腫瘍壊死因子 α （以下TNF α と呼ぶ）産生の阻害剤として有用な新規化合物およびそれらの医薬として許容される塩、それらを含む医薬組成物、その
10 の医薬としての使用、およびMMP－又はTNF α －介在性疾患の治療および／又は予防においてそれらを治療に用いる方法に関する。

背景技術

MMP阻害剤として有用なピペラジン化合物等が知られている（WO97/20824等）。

15 本発明の目的はMMP－又はTNF α 産生－阻害活性等の薬理学的活性を有する新規で有用な化合物およびそれらの医薬として許容される塩、並びに該新規化合物およびそれらの塩の製造方法を提供することである。

また、本発明の目的は、有効成分として、該化合物又はその医薬として許容される塩を含有する医薬組成物を提供することである。

20 さらに本発明の目的は、該化合物およびそれらの医薬として許容される塩のMMP－又はTNF α －介在性疾患の予防的及び／又は治療的処置のための医薬としての用途を提供することである。

またさらに、本発明の目的は、哺乳動物、特にヒトのMMP－又はTNF α －介在性疾患の治療及び／又は予防のためにそれらを使用する方法を提供すること
25 である。

本発明の化合物は、MMP又はTNF α 産生に阻害活性を有し、発作、関節炎、癌、組織潰瘍、褥瘡性潰瘍、再狭窄、歯周病、表皮水疱症、強膜炎、乾癬およびマトリックスメタロプロテアーゼ活性によって特徴付けられるその他の疾患、並

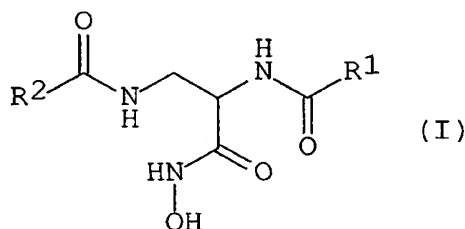
びにエイズ、敗血症、敗血症ショックおよびTNF α の産生によって引き起こされるその他の疾患等の疾患の治療及び／又は予防に有用である。

構造的に関連するメタロプロテアーゼが数多く存在し、これらは、構造蛋白の分解に影響を与える。マトリックス分解性メタロプロテアーゼ、例えば、ゼラチナーゼ (MMP-2、MMP-9)、ストロメリシン (MMP-3) およびコラゲナーゼ (MMP-1、MMP-8、MMP-13) は組織マトリックスの分解に関与しており、異常な結合組織および基底膜マトリックス代謝が関与する多くの病態、例えば、関節炎 (例えば、変形性関節症および慢性関節リウマチ)、大脳疾患 (例えば、発作等)、組織潰瘍 (例えば、角膜、表皮および胃の潰瘍)、異常な創傷治癒、歯周病、骨疾患 (例えば、パジェット病および骨粗鬆症)、腫瘍の転移又は浸潤並びにHIV感染に関連するとされている。

腫瘍壊死因子は、多くの感染症および自己免疫疾患に関与すると認識されている。さらに、TNFが敗血症および敗血症ショックで見られる炎症反応の主要なメディエーターであることが示されている。

15 発明の開示

本発明の目的化合物は新規であり、下記の式 (I) で表すことができる。

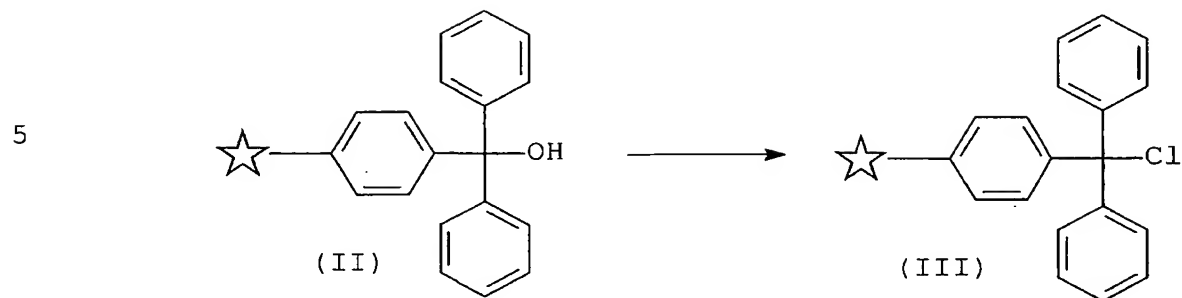


「式中、R¹ および R² はそれぞれ、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリールオキシ低級アルキル基、または置換されていてもよい複素環基を意味する。」

で示される化合物またはその塩。

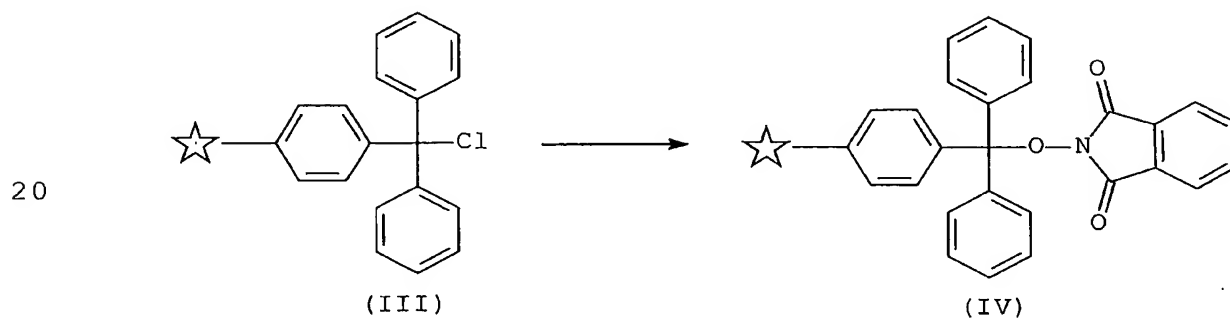
本発明の目的化合物は下記の工程によって製造することができる。

製造法 1



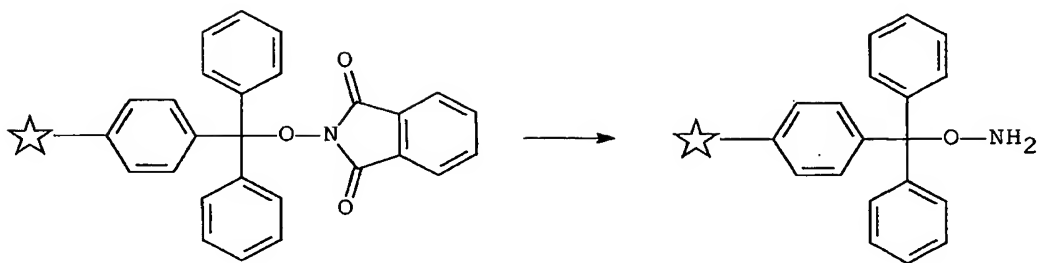
10 Chiron Technologies Pty Ltd.製 Trityl Linker Crown (100 個) を 100ml 広口ビュ-ム瓶に入れ、20%塩化アセチル/塩化メチレン溶液を 50ml 加えた。反応混合物を 3 時間静置したのち crown を濾別した。crown を 塩化メチレン (50ml x 5 分 x 2 回) にて洗浄した。

15 製造法 2



100ml 広口ビュ-ム瓶にN-ヒドロキシフタルイミド(660mg)をとり、塩化メチレン 20ml に懸濁させた混合物にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.8ml)を加えた。反応混合物に、製造法 1 で調整した crown (100 個) を加え、18時間静置したのち crown を濾別した。crown を塩化メチレン (50ml x 5 分 x 3 回) にて洗浄した。得られた crown を乾燥させた。

製造法 3

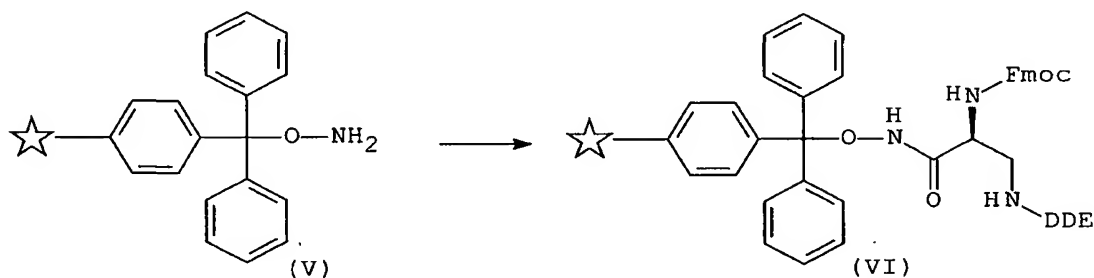


(IV)

(V)

製造法 2 で調整した crown に 2.2% ヒドラジン水和物 / ジメチルスルオキシド (50ml) を加え、20 時間静置した後 crown を濾別した。crown を N, N-ジメチルホルムアミド (50ml x 5 分 x 3 回)、塩化メチレン (50ml x 5 分 x 3 回) にて洗浄し、得られた crown を乾燥させた。

製造法 4

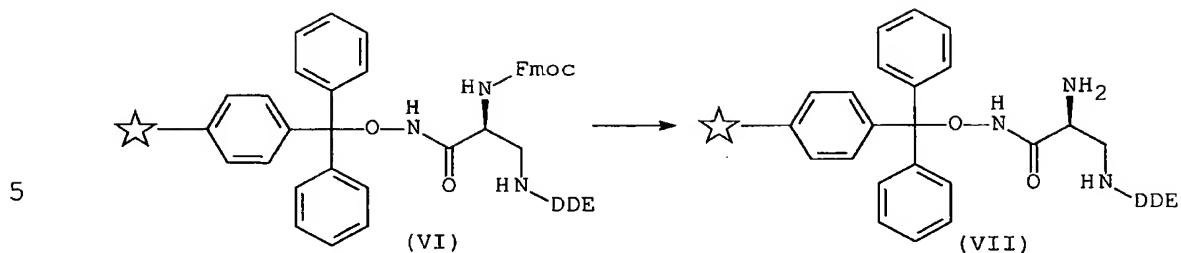


(V)

(VI)

100ml 広口ビュ-瓶に N- α -Fmoc- β -1-(4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソ-1-シクロヘキシリデン)エチル-L-ジアミノプロピオン酸 (1.47 g)、HOBt (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) (450 mg)、ジイソプロピルカルボジイミド (450 μ L) を加え、20 分間静置した。その反応混合物に製造法 3 で得られた crown を加え、45 時間静置した後 crown を濾別した。crown を N, N-ジメチルホルムアミド (50ml x 5 分 x 3 回)、塩化メチレン (50ml x 5 分 x 3 回) にて洗浄し、得られた crown を乾燥させた。

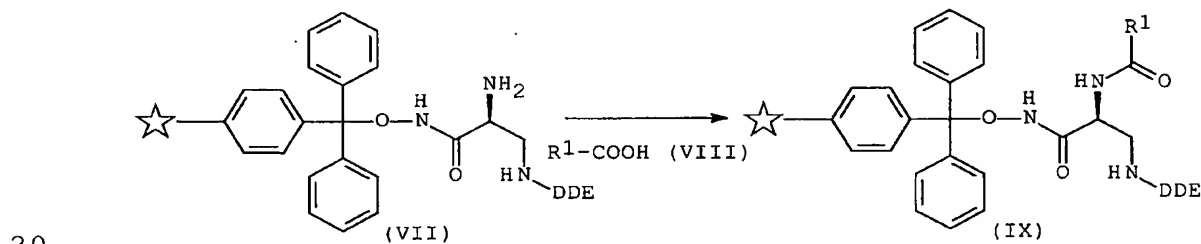
製造法 5



製造法 4 で得られた crown に Chiron Technologies Pty Ltd. 製 Transtem をつけた後、200ml 広口ビュ-ム瓶に加え、20%ピペリジン／N，Nージメチルホルムアミド溶液 100ml を加え、30 分間静置した後 Transtem 付き crown を濾別した。Transtem 付き crown を N，Nージメチルホルムアミド（50ml x 5 分 x 3 回）、塩化メチレン（50ml x 5 分 x 3 回）にて洗浄し、得られた Transtem 付き crown を乾燥させた。

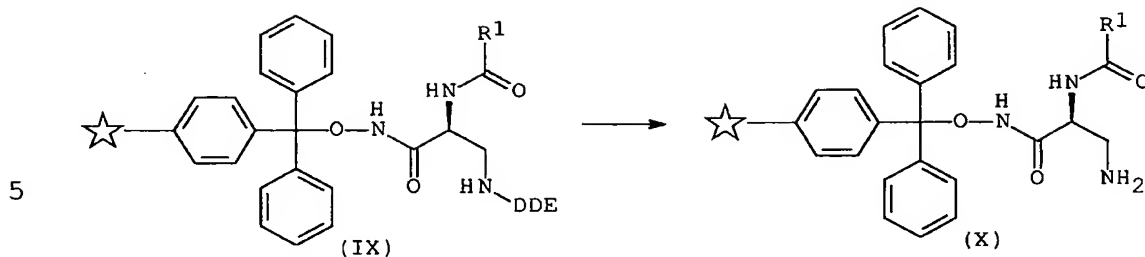
製造法 6

15



カルボン酸 (VIII) を 100ml 広口ビュ-ム瓶に加えた。1. 5% HOBt／N，Nージメチルホルムアミド溶液（20ml）、ジイソプロピルカルボジイミド（300 μ L）を加え、20 分間静置した。製造法 5 で得られた Transtem 付き crown を Chiron Technologies Pty Ltd. 製 TranSort システムにより 10 分割し、それぞれの反応混合物に Transtem 付き crown（10 個）を加え 18 時間静置した。その後 10 種の Transtem 付き crown を濾別し混合した後、N，Nージメチルホルムアミド（50ml x 5 分 x 3 回）、塩化メチレン（50ml x 5 分 x 3 回）にて洗浄し、得られた Transtem 付き crown を乾燥させた。

製造法 7

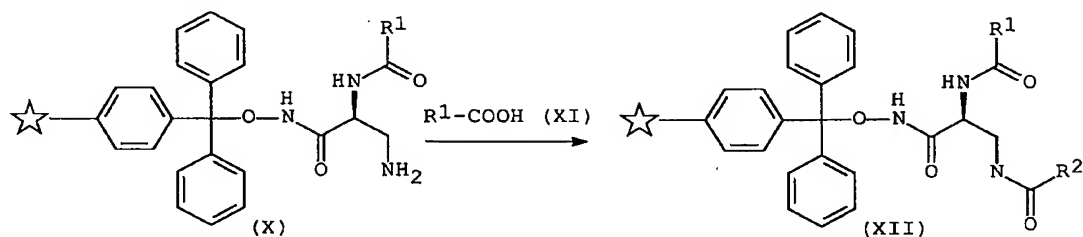


製造法 6 で得られた Transtem 付き crown を 200ml 広口ビュ-ム瓶に加え、
2%ヒドラジン水和物／N，N-ジメチルホルムアミド溶液 100ml を加え、15
10 分間静置した後 Transtem 付き crown を濾別した。Transtem 付き crown
をN，N-ジメチルホルムアミド（50ml x 5分 x 3回）、塩化メチレン（50ml
x 5分 x 3回）にて洗浄し、得られた Transtem 付き crown を乾燥させた。

製造法 8

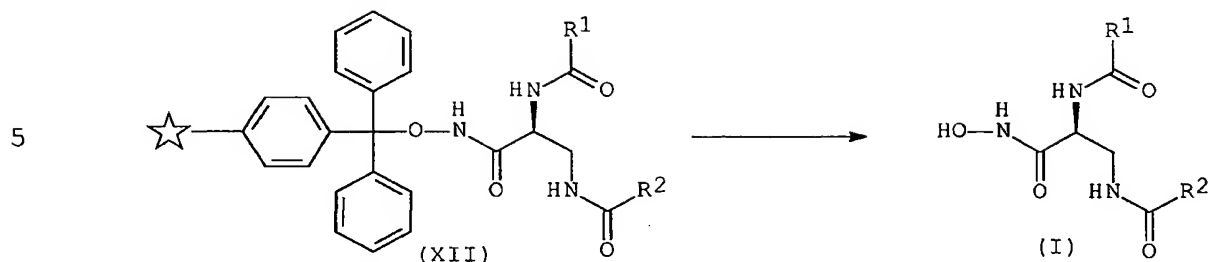
15

20



カルボン酸 (XI) を 100ml 広口ビュ-ム瓶に加えた。1. 5%HOBT／N，
N-ジメチルホルムアミド溶液（20ml）、ジイソプロピルカルボジイミド（300
μL）を加え、20分間静置した。製造法 7 で得られた Transtem 付き crown
を TranSort システムにより 10 分割し、それぞれの反応混合物に Transtem
25 付き crown（10個）を加え 18 時間静置した。その後 10 種の Transtem 付
き crown を濾別し混合した後、N，N-ジメチルホルムアミド（50ml x 5分
x 3回）、塩化メチレン（50ml x 5分 x 3回）にて洗浄し、得られた
Transtem 付き crown を乾燥させた。

製造法 9



製造法 8 で得られた Transtem 付き crown を TranSort システムを用いて
Chiron Technologies Pty Ltd. 製のピンホルダーの特定された位置へ設
置した。

それぞれを 5 % トリフルオロ酢酸 / 塩化メチレン溶液 (1.5 ml) に 1 時間浸
し、Transtem 付き crown から目的化合物を切り出した。得られた溶液を窒素
気流にて乾燥させ、目的化合物を得た。目的化合物は LC / MS 装置 (ESI +
または ESI-) にてそれぞれの構造を決定した。

15 「式中、 R^1 および R^2 は前記と同じ意味、Fmoc は 9-フルオレニルメトキシ
カルボニル、DDE は 1-(4,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-1-シクロ
ヘキシリデン)エチルを意味する」

本発明の目的化合物の塩または医薬上許容される塩としては従来の無毒性の塩
でよく、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石
酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トル
20 エンスルホン酸塩等)、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素
酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等) 等の酸付加塩、又はアミノ酸 (例えば、ア
ルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)、アルカリ金属塩 (例えば、ナト
リウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム塩、マグ
25 ネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基塩 (例えば、トリメチルアミン塩、
トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,
N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等) 等の塩基との塩等を含む。

目的化合物およびそれらの医薬上許容される塩は包接化合物 (例えば、水和物
等) 等の溶媒和物を含んでもよい。

本発明がその範囲内に包含し、本明細書の上記および以下の記載に示されている適切な例および様々な定義の説明は以下の通りである。

「アリール基」および「置換されていてもよいアリール基」なる語における適切な「アリール」は、例えば、フェニル、トリル、キシリル、クメニル、メシチル、ナフチル等の炭素数 6 ～ 10 のアリール、好ましくはフェニルであり、1 つ以上の置換基を有していてもよい。置換されたアリールの置換基の例として、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、アロイル低級アルキル、好ましくはアリールオキシ（例えばフェノキシ等）、ニトロおよびアロイル（例えばベンゾイル等）である。

好適なアロイルとしては、炭素数 6 ～ 10 のアロイルが挙げられ、特に好ましくはベンゾイルが挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」なる語における適切な「複素環基」とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を少なくとも 1 個含有する飽和又は不飽和の 3 ～ 8 員単環又は多環式複素環基を意味する。

より好ましい複素環基は：

— 1 ～ 4 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジルおよびその N-オキシド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば 4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル等）、ジヒドロトリアジニル（例えば、4, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル、2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-トリアジニル等）等；

— 1 ～ 4 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピラゾリジニル、ピペラジニル等；

— 1 ～ 5 個の窒素原子を含有する不飽和縮合 7 ～ 13 員、好ましくは 9 又は 10 員二環式複素環基、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、

ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロピリジル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ [1, 5-b] ピリダジニル等）、ジヒドロトリアゾロピリダジニル等；

- 5 — 1 又は 2 個の酸素原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル等）等；

 — 1 又は 2 個の酸素原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、モルホリニル、モルホリノ等；

- 10 — 1 又は 2 個の酸素原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合 7 ～ 13 員、好ましくは 9 又は 10 員二環式複素環基、例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル等；

- 1 又は 2 個の硫黄原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、チアゾリル、1, 2-チアゾリル、チアゾリニル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル等）等；

 — 1 又は 2 個の硫黄原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、チアゾリジニル等；

- 20 — 硫黄原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、チエニル等；

 — 酸素原子を含有する不飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、フリル等；

- 25 — 酸素原子を含有する飽和 3 ～ 8 員、好ましくは 5 又は 6 員複素単環基、例えば、オキソラニル等；

 — 1 又は 2 個の硫黄原子および 1 ～ 3 個の窒素原子を含有する不飽和縮合 7 ～ 13 員、好ましくは 9 又は 10 員二環式複素環基、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル等；

ー 1 又は 2 個の酸素原子を含有する不飽和縮合 7 ～ 13 員、好ましくは 9 又は 10 員二環式複素環基、例えば、ベンゾジヒドロフラニル、ベンゾジオキサニル等；である。

最も好ましい複素環基としては、硫黄原子を含有する不飽和 5 又は 6 員複素単
5 環基がある。

これらの複素環基は 1 つ以上の置換基を有していてもよい。置換された複素環基の置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アシルアミノ、低級アルキルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリールオキシ、低級アルキル、アリール、置換されていてもよい複素環基、ハロアリール、
10 ヒドロキシアリール、低級アルコキシアリール、低級アルキルアリール、ニトロアリール、ビフェニル、アリールオキシアリール、トリハロアルキルアリール、シアノ（低級）アルコキシアリール、シアノアリール、シアノ（低級）アルキルアリール、低級アルカノイルオキシアリール、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルアリール、ジ（低級）アルキルアミノスルホニルアリール、ヒドロキシ
15 （低級）アルキルアリール、低級アルコキシカルボニルアリール、低級アルコキシカルボニル（低級）アルコキシアリール、低級アルコキシスルホニルオキシアリール、ハロゲンおよびヒドロキシで置換されたアリール、ハロゲンおよびアルカノイルオキシで置換されたアリール、ハロゲンおよび低級アルコキシで置換されたアリール、低級アルキル複素環基および低級アルコキシで置換されたアリ
20 ール、低級アルキル複素環基およびアリール複素環基等であり、好ましくは、ハロゲン；フェニル；ハロフェニル；ヒドロキシフェニル；低級アルコキシフェニル；低級アルキルフェニル；ニトロフェニル；ビフェニル；フェノキシフェニル；トリハロ（低級）アルキルフェニル；シアノ（低級）アルコキシフェニル；シアノフェニル；シアノ（低級）アルキルフェニル；低級アルカノイルオキシ
25 シフェニル；低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルフェニル；ジ（低級）アルキルアミノスルホニルフェニル；低級アルコキシカルボニル（低級）アルコキシフェニル；低級アルコキシスルホニルオキシフェニル；ハロゲンおよびヒドロキシで置換されたフェニル；ハロゲンおよび低級アルカノイルオキシで置換されたフェニル；ハロゲンおよび低級アルコキシで置換されたフェニル；である。

「置換されていてもよりアリール低級アルキル」なる語における適切な「アリール低級アルキル」は、上記アリールで置換された炭素数 1 ～ 6 の直鎖又は分岐状アルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert- ブチル、ペンチル、ヘキシル等が例示され、好ましいアリール低級アルキルとしてはフェニルメチルおよびナフチルメチルである。このアリール基は 1 つ以上の置換基によって置換されていてもよく、置換基の例としては、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アシルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルカルバモイル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、ジ（低級）アルキルアミノ、低級アルキルアミノ、保護されたアミノ、アリールカルボニルアミノ、低級アルカノイルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、ジ（低級）アルキルアミノスルホニルアミノ等がある。好ましくは、 R^1 または R^2 としてナフチルメチルまたはクロロフェニルメチル基が挙げられる。

「アリール低級アルケニル」なる語における適切な「アリール低級アルケニル」は、上記アリールで置換された炭素数 2 ～ 6 の直鎖又は分岐状アルケニルであり、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル等が例示され、好ましくはビニルである。アリール低級アルケニルの好ましい例としてはフェニルビニルが挙げられる。

「アリールオキシ低級アルキル」の好ましい例としては、フェノキシメチル、フェノキシエチル、ナフトキシメチル、ナフトキシエチル等が挙げられ、好ましくはフェノキシエチルが挙げられる。

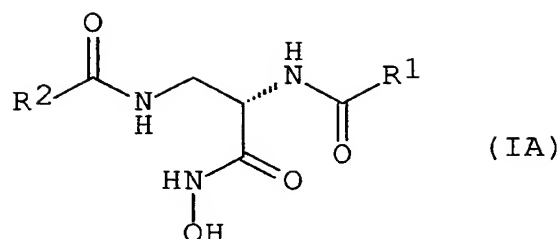
「低級」なる語は特に断りのない限り炭素原子数 1 ～ 6、好ましくは炭素原子数 1 ～ 4 を意味する。

適切な「ハロゲン」としてはフッ素、臭素、塩素およびヨウ素が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

目的化合物（I）のうち、

（1）好ましいものは、



「式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、アリールオキシアリール基、アロイルアリール基、ニトロアリール基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリールオキシ低級アルキル基、もしくは 1

または 2 個の硫黄原子を含有する不飽和 3 ないし 8 員複素単環基を意味する。」

(2) より好ましいものは、

R^1 および R^2 がそれぞれ、フェノキシフェニル基、ベンゾイルフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェノキシ低級アルキル基、またはチエニル基である上

記 (1) に記載の化合物であり、

(3) 最も好ましいものは、

R^1 および R^2 がそれぞれ、3-または 4-フェノキシフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチルメチル基、2-クロロフェニルメチル基、2-フェニルビニル基、1-または 2-フェノキシエチル基、

または 2-チエニル基である上記 (2) に記載の化合物である。

前記製造法で得られた化合物は、慣用の方法、例えば、粉碎、再結晶、カラムクロマトグラフィー、再沈殿等によって、分離および精製することができる。

目的化合物は、慣用の方法で、それらの塩に変換が可能である。

目的化合物は、不斉炭素による 1 個以上の立体異性体を含んでもよく、それら異性体およびそれらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれるものとする。

コラゲナーゼは脊椎動物のコラーゲンの分解を開始し、結合組織の代謝および創傷治癒におけるそれらの正常機能に加えて、数々の病態、例えば、慢性関節リウマチにおける関節の破壊、歯周病、角膜潰瘍、腫瘍の転移、変形性関節炎、褥瘡、経皮的冠動脈内腔拡張術後の再狭窄、骨粗鬆症、乾癬、活動性慢性肝炎、自

己免疫角膜炎等に関連するとされているので、本発明の化合物はそのような病態の治療および／又は予防に有用である。

治療目的のために、本発明の化合物およびそれらの医薬上許容される塩は、医薬上許容される担体、例えば、有機又は無機の固体又は液体の、経口、非経口又は外用投与に適した賦形剤に配合して、該化合物の一つを有効成分として含有する製剤の形で使用可能である。製剤としては、カプセル、錠剤、糖衣錠、顆粒剤、液剤、懸濁剤、乳化剤、舌下錠、坐剤、軟膏等でもよい。必要であれば、これらの製剤中に、補助物質、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、およびその他通常用いられる添加剤が含まれてもよい。

化合物の投与量は、患者の年齢および状態等によって変動するが、静脈内投与の場合にはヒトの体重 1 kg 当たり一日量 0.01 ~ 100 mg、筋肉内投与の場合にはヒトの体重 1 kg 当たり一日量 0.05 ~ 100 mg、経口投与の場合にはヒトの体重 1 kg 当たり一日量 0.1 ~ 100 mg の有効成分が MMP 又は TNF α 介在性疾患の治療のために一般に投与される。

15 産業上の利用可能性

目的化合物の有用性を示すために、代表的化合物の薬理学的試験のデータを以下に示す。

MMP 阻害活性：

1. 試験方法

MMP-13 の阻害活性は Arthrogen-CIA MMP-13 Kit (Chondrex 社) を使用し、Chondrex 社の処方に従い以下の手順で測定した。Activator-1 にて活性化させたヒトリコンビナント MMP-13 溶液 100 μ l、種々の濃度の検体を含む Buffer B 溶液 10 μ l、および Buffer A 溶液で 10 倍に希釈した Substrate Stock Solution 100 μ l を加えて反応を開始し室温にて 2 時間放置した後、Stop Solution (10 mM o-phenanthroline) を 10 μ l 加え反応を停止させた。酵素反応により遊離する Substrate の量を蛍光光度計 (SPECTRAFLUOR PLUS : TECAN 社) を用いて励起波長 360 nm、蛍光波長 465 nm で測定した。IC₅₀ 値は 50% 阻害に必要な各検体の濃度をとって示した。

2. 試験化合物

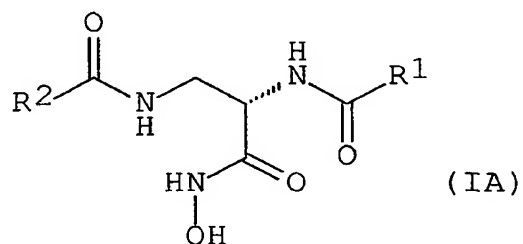
実施例 19 の化合物

3. 試験結果

試験化号物	阻害活性 (IC ₅₀)
実施例 19 の化合物	15.6 nM

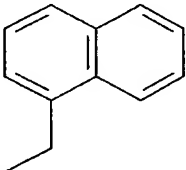
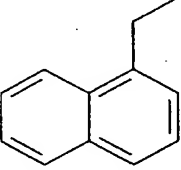
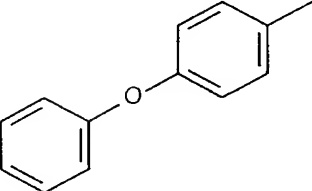
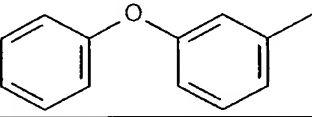
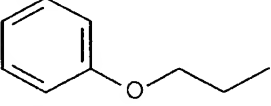
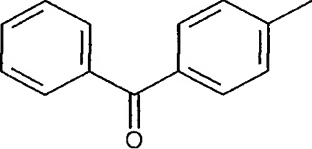
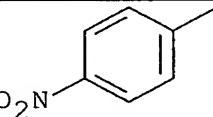
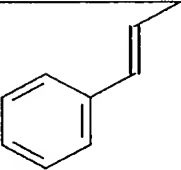
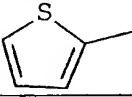
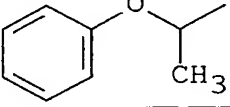
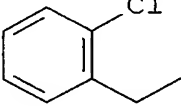
以下の実施例は、本発明を詳細に説明する目的の為に挙げられるものであるが、決して本発明をこれらに限定するものではない。

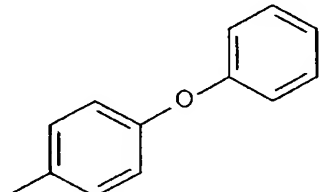
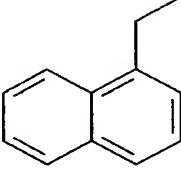
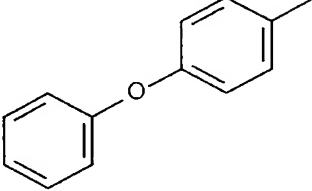
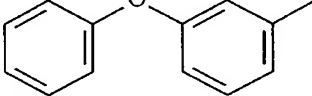
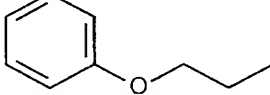
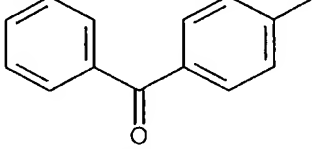
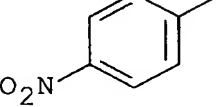
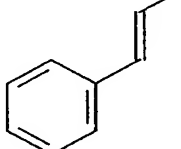
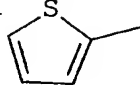
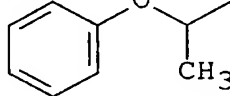
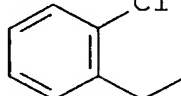
前記製造法 9 に示した方法により、以下の構造式を有する目的化合物が合成された。

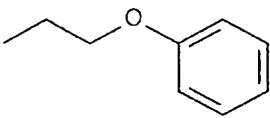
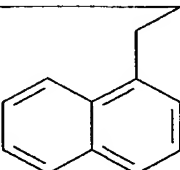
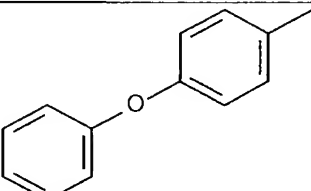
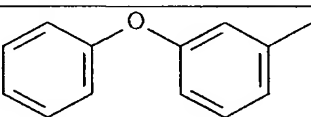
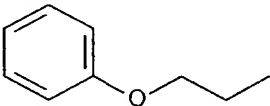
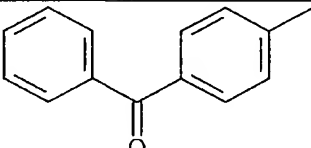
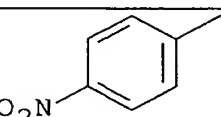
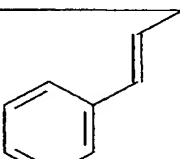
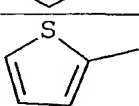
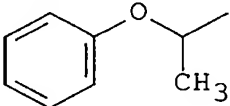
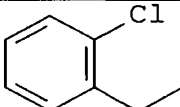


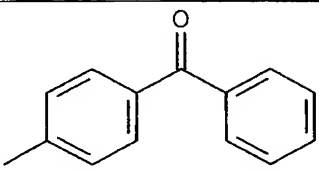
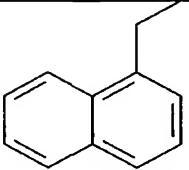
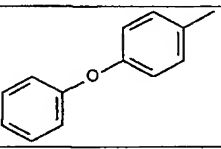
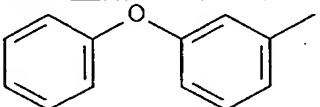
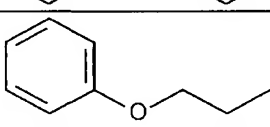
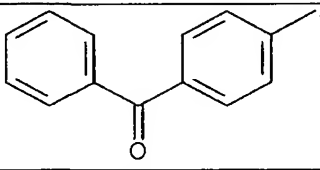
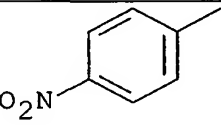
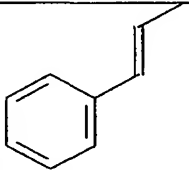
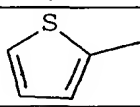
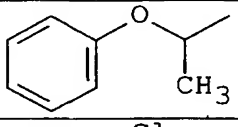
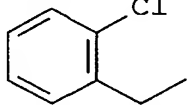
上記構造式中の R¹ および R² の組合せを、以下の表に記載する。

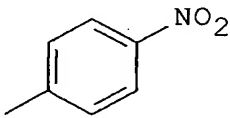
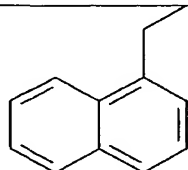
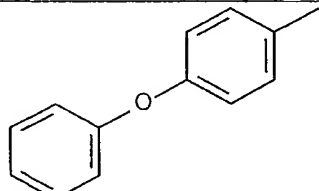
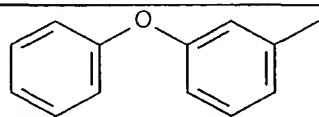
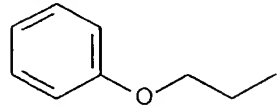
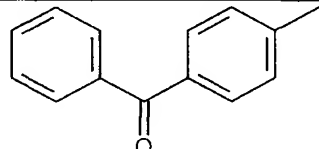
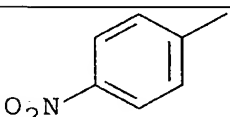
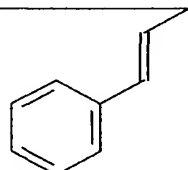
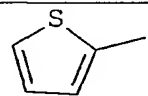
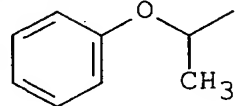
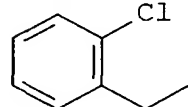
表

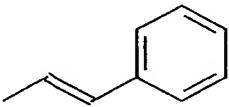
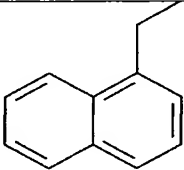
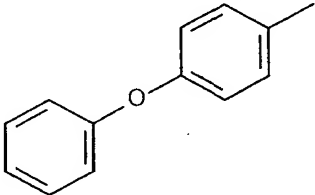
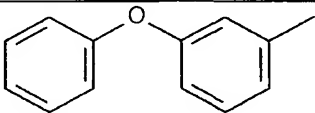
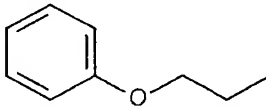
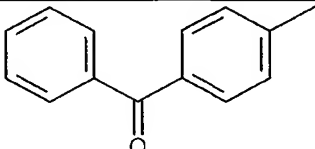
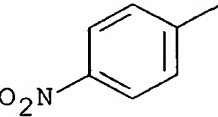
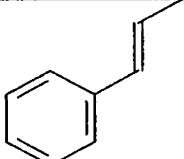
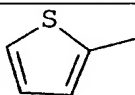
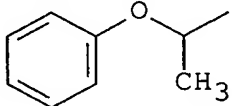
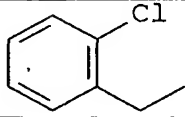
実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
1			455.42	456
2	//		483.43	484
3	//		483.43	484
4	//		435.39	436
5	//		495.44	496
6	//		436.33	437
7	//		417.37	418
8	//		397.36	398
9	//		435.39	436
10	//		439.81	440

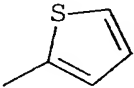
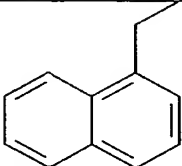
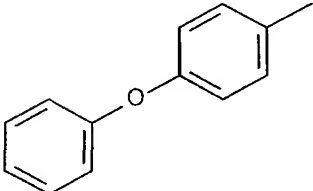
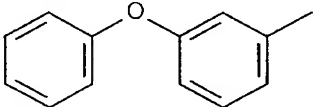
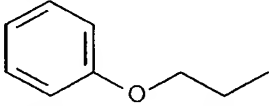
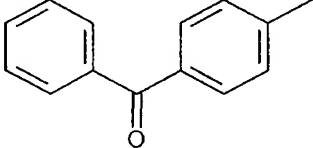
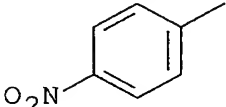
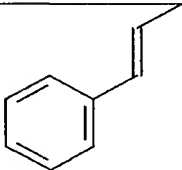
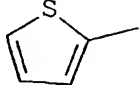
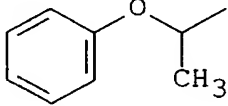
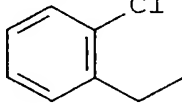
実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
11			483.43	484
12	//		511.44	512
13	//		511.44	512
14	//		463.4	464
15	//		523.45	524
16	//		464.34	465
17	//		445.38	446
18	//		425.37	426
19	//		463.4	464
20	//		467.82	468

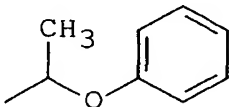
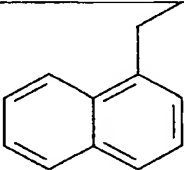
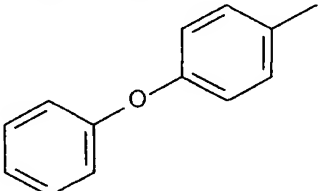
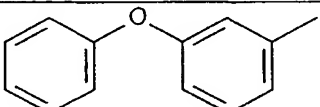
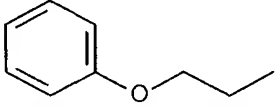
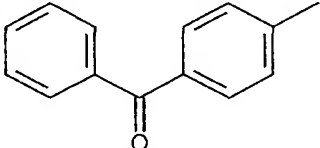
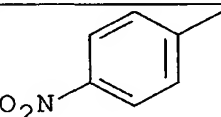
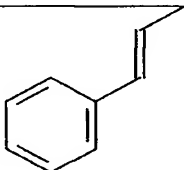
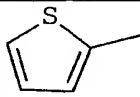
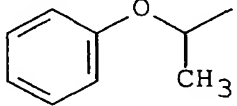
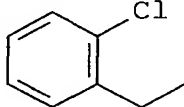
実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
31			435.39	436
32	//		463.4	464
33	//		463.4	464
34	//		415.36	416
35	//		475.41	476
36	//		416.3	417
37	//		397.34	398
38	//		377.33	378
39	//		415.36	416
40	//		419.78	420

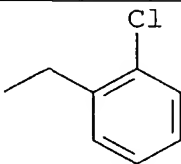
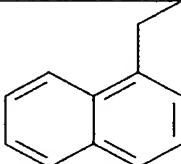
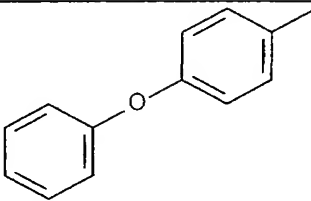
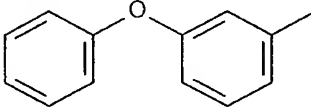
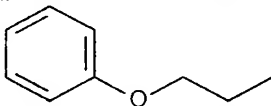
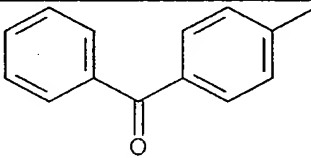
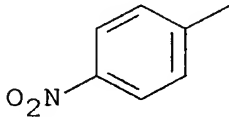
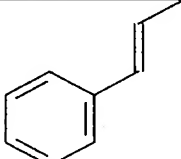
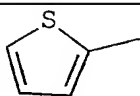
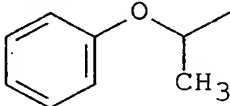
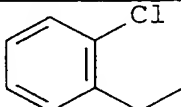
実施 例番号	R ¹	R ²	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
41			495.44	496
42	"		523.45	524
43	"		523.45	524
44	"		475.41	476
45	"		535.46	536
46	"		476.35	477
47	"		457.39	458
48	"		437.38	438
49	"		475.41	476
50	"		479.83	480

実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
51			436.33	437
52	"		464.34	465
53	"		464.34	465
54	"		416.3	417
55	"		476.35	477
56	"		417.24	416
57	"		398.28	399
58	"		378.27	379
59	"		416.3	417
60	"		420.72	421

実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
61			417.37	418
62	〃		445.38	446
63	〃		445.38	446
64	〃		397.34	398
65	〃		457.39	458
66	〃		398.28	399
67	〃		379.32	380
68	〃		359.31	360
69	〃		397.34	398
70	〃		401.76	402

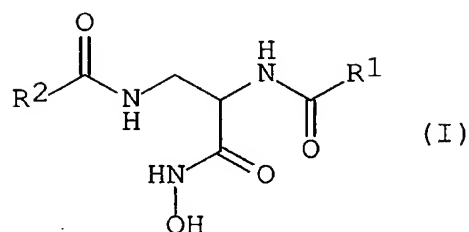
実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
71			397.36	398
72	"		425.37	426
73	"		425.37	426
74	"		377.33	378
75	"		437.38	438
76	"		378.27	379
77	"		359.31	360
78	"		339.3	340
79	"		377.33	378
80	"		381.75	382

実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
81			435.39	436
82	"		463.4	464
83	"		463.4	464
84	"		415.36	416
85	"		475.41	476
86	"		416.3	417
87	"		397.34	398
88	"		377.33	378
89	"		415.36	416
90	"		419.78	420

実施例 番号	R 1	R 2	分子量 (計算値)	分子量 (実測値)
91			439.81	440
92	//		467.82	468
93	//		467.82	468
94	//		419.78	420
95	//		479.83	480
96	//		420.72	421
97	//		401.76	402
98	//		381.75	382
99	//		419.78	420
100	//		424.2	424

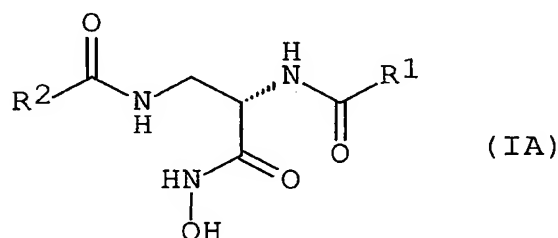
請求の範囲

1. 式:



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリールオキシ低級アルキル基、または置換されていてもよい複素環基を意味する。) 5
10
で示される化合物またはその塩。

2. 式:



(式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、アリールオキシアリール基、アロイルアリール基、ニトロアリール基、アリール低級アルキル基、ハロアリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、アリールオキシ低級アルキル基、もしくは1
20
または2個の硫黄原子を含有する不飽和3ないし8員複素単環基を意味する。) 15
で示される請求項1に記載の化合物。

3. 式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、フェノキシフェニル基、ベンゾイルフェニル基、ニトロフェニル基、ナフチル低級アルキル基、ハロフェニル低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェノキシ低級アルキル基、またはチエニル基を意味する、で示される請求項2に記載の化合物。
25

4. 式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ、3-または4-フェノキシフェニル基、4-ベンゾイルフェニル基、4-ニトロフェニル基、1-ナフチルメチル基、2-クロロフェニルメチル基、2-フェニルビニル基、1-または2-フェノキシ

エチル基、または 2-チエニル基を意味する、で示される請求項 3 に記載の化合物。

5. 請求項 1 に記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

6. 請求項 1 に記載の化合物またはその塩を含有する MMP-1 または TNF- α 産生阻害剤。

7. MMP-1 または TNF- α -介在性疾患の治療用医薬品の製造のための、請求項 1 に記載の化合物またはその塩の使用。

8. ヒトを含む哺乳動物に、請求項 1 に記載の化合物またはその塩を投与することからなる、MMP-1 または TNF- α -介在性疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07C259/06, C07D333/40, A61K31/165, 31/166, A61K31/381, A61P43/00, 19/02, 1/02, 27/02, 35/04, A61P9/10, 19/10, 17/06, 1/16 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07C259/06, C07D333/40, A61K31/165, 31/166, A61K31/381, A61P43/00, 19/02, 1/02, 27/02, 35/04, A61P9/10, 19/10, 17/06, 1/16 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 98/15525 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Company, Limited), 16 April, 1998 (16.04.98) (Family: none)	1-2, 5-7 3-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 12 December, 2001 (12.12.01)		Date of mailing of the international search report 25 December, 2001 (25.12.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08325

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to a method for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C259/06, C07D333/40, A61K31/165, 31/166,
A61K31/381, A61P43/00, 19/02, 1/02, 27/02, 35/04,
A61P9/10, 19/10, 17/06, 1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C259/06, C07D333/40, A61K31/165, 31/166,
A61K31/381, A61P43/00, 19/02, 1/02, 27/02, 35/04,
A61P9/10, 19/10, 17/06, 1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 98/15525 A1 (住友製薬株式会社) 16.4月.1998(16.04.98) (ファミリーなし)	1-2, 5-7 3-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.12.01

国際調査報告の発送日

25.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。